



TITLE:

Studies on kidney pathophysiological analyses in SDT fatty rat, a novel obese diabetic model(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Katsuda, Yoshiaki

CITATION:

Katsuda, Yoshiaki. Studies on kidney pathophysiological analyses in SDT fatty rat, a novel obese diabetic model. 京都大学, 2015, 博士(農学)

ISSUE DATE:

2015-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r12973>

RIGHT:

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	勝田 佳朋
論文題目	Studies on kidney pathophysiological analyses in SDT fatty rat, a novel obese diabetic model (新規肥満糖尿病モデルSDT fattyラットの腎臓病態解析に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>糖尿病性腎症患者が世界規模で増加しているが、糖尿病性腎症の新規治療法あるいは新規治療薬の開発のためには、動物モデルを用いた腎臓病態解析に関する研究が急務である。新規肥満糖尿病モデルSpontaneously Diabetic Torii (SDT) fattyラットは、若週齢から肥満、高血糖および脂質異常症を発現するとともに、糖尿病性合併症を早期に発症する。本研究では、SDT fattyラットの糖尿病性腎症モデルとしての特性を明らかにするために、片腎摘出および食塩負荷を行い、SDT fattyラットの腎臓における病態生理学的変化を調べた。次に、SDT fattyラットの糖尿病性腎症発現における高血糖あるいは高血圧の影響を明らかにするため、血糖降下薬であるフロリジンと高血圧治療薬であるロサルタンを投与し、SDT fattyラットの腎臓における病態生理学的変化を調べた。</p> <p>第1章では、糖尿病性腎症の病態と治療の現状、SDT fattyラットの病態生理学的特性と、本研究の意義と目的を示した。</p> <p>第2章では、片腎摘出したSDT fattyラットの腎臓における病態生理学的変化を検討した。片腎摘出したSDT fattyラットの10週間の試験では、収縮期血圧、尿中アルブミン排泄量、血中尿素窒素濃度および尿中腎障害バイオマーカー（腎臓障害分子1 (Kim-1)、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン (NGAL) など）が早期に上昇した。また、尿中アルブミン排泄量の増加に伴って脂質パラメータ（血中トリグリセリド、総コレステロールなど）が上昇し、腎臓の病理組織学的検査では糸球体硬化および尿細管間質病変が顕著であった。以上の結果から、片腎摘出したSDT fattyラットでは腎症発症が早期化することを明らかにした。</p> <p>第3章では、食塩負荷したSDT fattyラットの腎臓における病態生理学的変化を検討した。1%食塩水を14週間給水したSDT fattyラットでは心拍数および収縮期血圧の上昇と、クレアチニンクリアランスの低下がみられ、腎機能が低下した。また、食塩負荷による顕著な血圧上昇がみられたことから、SDT fattyラットは他の糖尿病モデル動物よりも食塩に対する感受性の高いことが認められた。食塩負荷により腎臓の糸球体濾過機能が低下し、糸球体硬化および尿細管間質病変が顕著であったが、SDT fattyラットの特異的な病変として細動脈壁の肥厚が認められた。以上の結果から、食塩負荷したSDT fattyラットは他の糖尿病動物モデルとは異なる腎臓病変を呈することを明らかにした。</p> <p>第4章では、血糖降下薬であるフロリジン（非特異的なNa⁺依存性グルコーストランスポーター (SGLT) 阻害薬）を投与したSDT fattyラットの糖尿病性腎症の発症を検討した。フロリジンを23週間反復投与し、SDT fattyラットの血糖値を長期間正常値に維持した結果、SDT fattyラットの合併症である神経障害と網膜症・白内障などの眼病変が強く抑制されたが、尿中アルブミン排泄量や病理組織学的変化は一部しか改善されなかった。以上の結果から、SDT fattyラットの糖尿病性腎症には高血糖以外の因子も関与していることが推察された。</p> <p>第5章では、高血圧治療薬であるロサルタン（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）を投与した片腎摘出SDT fattyラットの糖尿病性腎症の発症を検討した。ロサルタンを10週間投与した結果、片腎摘出SDT fattyラットの血圧上昇は抑制されたが、尿中アルブミン排泄量、血中尿素窒素濃度および腎臓の病理組織学的変化は改善されなかった。以上の結果から、片腎摘出SDT fattyラットの糖尿病性腎症は血圧降下剤だけ</p>			

では改善されないことを明らかにした。

第6章では、本研究の成果を総括し、SDT fattyラットの糖尿病性腎症モデルとしての特性と糖尿病性腎症発現における食塩負荷、高血糖あるいは高血圧の影響について詳細に考察し、糖尿病性腎症の新規治療法の開発に活用できる新知見を提示した。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

糖尿病性腎症患者が世界規模で増加しているが、糖尿病性腎症の新規治療法の開発のためには、動物モデルを用いた腎臓病態解析に関する研究が急務である。本論文は、新規肥満糖尿病モデルSDT fattyラットの片腎摘出および食塩負荷による腎臓の病態生理学的変化と血糖降下薬および高血圧治療薬投与による腎臓の病態変化を調べて、SDT fattyラットの糖尿病性腎症モデルとしての特性と糖尿病性腎症発現における食塩負荷、高血糖あるいは高血圧の影響を明らかにしたものであり、評価すべき点は以下のとおりである。

1. 片腎摘出したSDT fattyラットでは収縮期血圧、尿中アルブミン排泄量、血中尿素窒素濃度などが早期に上昇し、腎臓の病理組織学的検査では糸球体硬化および尿細管間質病変が顕著であったことから、片腎摘出したSDT fattyラットは糖尿病性腎症の発症を早期化できることを明らかにした。
2. 食塩負荷したSDT fattyラットは心拍数および収縮期血圧の上昇、クレアチニンクリアランスの低下、糸球体濾過機能の低下、顕著な糸球体硬化および尿細管間質病変などが認められたから、SDT fattyラットは他の糖尿病モデル動物よりも食塩に対する感受性の高いことを明らかにした。また、食塩負荷したSDT fattyラットの特異的な病変として細動脈壁の肥厚が認められたことから、食塩負荷したSDT fattyラットは他の糖尿病動物モデルとは異なる腎臓病変を呈することを明らかにした。
3. 血糖降下薬の投与によってSDT fattyラットの合併症である神経障害と網膜症・白内障などの眼病変が強く抑制され、片腎摘出SDT fattyラットへの高血圧治療薬の投与により血圧上昇が抑制されたが、血糖降下薬あるいは高血圧治療薬の投与で糖尿病性腎症が改善されなかったことから、SDT fattyラットの糖尿性腎症発症要因は他の2型糖尿病モデル動物とは異なることが推察された。

以上のように、本論文は新規肥満糖尿病モデルSDT fattyラットの糖尿病性腎症モデルとしての特性と糖尿病性腎症発現における食塩負荷、高血糖あるいは高血圧の影響を明らかにしたものであり、生体機構学、動物生理学、動物薬理学、実験動物学の分野に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成27年10月8日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から3ヶ月以内）